Monographie de produit

PrFLONASE®

(vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone USP)

50 µg par vaporisation dosée

Corticostéroïde pour la voie nasale

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road North
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
www.gsk.ca

Date de révision :
15 juillet 2013

N° de contrôle : 163976

Monographie de produit

^Pr^FLONASE®

(vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone USP)

50 µg par vaporisation dosée

Corticostéroïde pour la voie nasale

Mode d’action et pharmacologie clinique

Le propionate de fluticasone est un puissant anti-inflammatoire stéroïdien. Lorsqu’il est administré par voie intranasale aux doses thérapeutiques, il a une activité anti-inflammatoire directe sur la muqueuse nasale. Son mode d’action n’a toutefois pas encore été totalement élucidé.

Son action n’est pas immédiate. Deux à trois jours de traitement peuvent être nécessaires pour obtenir un soulagement maximal, car l’action anti-inflammatoire des glucocorticostéroïdes est liée aux effets spécifiques de ces médicaments, qui mettent en jeu plusieurs phénomènes de nature biochimique, y compris la synthèse protéinique.

Après l’administration intranasale de propionate de fluticasone à raison de 200 µg/jour, les concentrations plasmatiques maximales à l’état d’équilibre n’étaient pas quantifiables chez la plupart des sujets (< 0,01 ng/mL). La plus forte C_{max} observée atteignait 0,017 ng/mL. L’absorption directe par la muqueuse nasale est négligeable en raison de la faible solubilité aqueuse du produit, la dose finissant par être avalée en très

grande partie. L’exposition systémique au produit après son administration par la voie orale est < 1 % en raison de sa faible absorption et du métabolisme ayant lieu avant l’arrivée du médicament dans la circulation générale. L’absorption systémique totale faisant suite à l’absorption nasale et à l’absorption orale de la dose avalée est par conséquent négligeable.

Au cours des essais cliniques, aucun effet sur l’axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) n’a été observé. Après l’administration intranasale de propionate de fluticasone à raison de 200 µg/jour, on n’a observé aucune variation significative de l’ASC du cortisol sérique sur 24 heures par rapport au placebo (ratio de 1,01, IC à 90 % : 0,9 - 1,14).

Indications et usage clinique

FLONASE® (vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone) est indiqué pour traiter la rhinite allergique saisonnière, y compris le rhume des foins, et la rhinite perannuelle qui répondent mal aux traitements classiques. Chez les patients atteints de rhinite allergique, le propionate de fluticasone aqueux en vaporisation nasale est également indiqué pour le soulagement de la douleur et de la pression ressenties dans la région sinusale.

L’usage régulier de FLONASE® est essentiel afin d’obtenir les avantages thérapeutiques optimaux, étant donné que le soulagement maximal peut ne survenir qu’après deux ou trois jours de traitement.

Contre-indications

FLONASE® (vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone) est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation, et chez ceux qui souffrent d'infections fongiques, bactériennes ou tuberculeuses des voies respiratoires non traitées.

Mises en garde

Chez les patients préalablement traités par des corticostéroïdes à action systémique, administrés à fortes doses ou pendant de longues périodes, l'emploi d'un corticostéroïde topique comme traitement de remplacement peut entraîner des symptômes de retrait tels que douleurs musculaires ou articulaires, lassitude, dépression; dans les cas graves, une insuffisance surrénalienne peut survenir, commandant alors la reprise temporaire du traitement par les corticostéroïdes à action systémique.

Il faut porter une attention toute particulière aux patients souffrant d'asthme ou d'autres affections cliniques au cours desquelles une baisse rapide des corticostéroïdes à action systémique peut exacerber gravement les symptômes.

Une étude d'interactions médicamenteuses réalisée chez des sujets bien portants prenant du propionate de fluticasone par voie intranasale montre que le ritonavir (un inhibiteur très puissant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450) peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone, entraînant une forte baisse des concentrations sériques de cortisol. Depuis que le produit est commercialisé, des interactions médicamenteuses d'importance clinique entraînant des effets systémiques corticostéroïdiens, y compris des cas de syndrome

de Cushing et d'inhibition de la fonction surrénalienne, ont été signalées chez des patients recevant concurremment du propionate de fluticasone (par voie intranasale ou en inhalation) et du ritonavir. Par conséquent, l'utilisation concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir doit être évitée, à moins que les bienfaits éventuels pour le patient ne l'emportent sur le risque d'effets indésirables systémiques liés aux corticostéroïdes.

Précautions

Généralités

Les patients doivent être informés que l'effet optimal de FLONASE® (vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone) n'est atteint qu'après deux ou trois jours de traitement. Le traitement de la rhinite saisonnière devrait, si possible, commencer avant l'exposition aux allergènes.

Bien que la vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone maîtrise la rhinite allergique saisonnière dans la majorité des cas, l'exposition à des concentrations anormalement élevées d'allergènes l'été commandera, dans certains cas, un traitement d'appoint approprié.

Dans la plupart des cas, le traitement par les corticostéroïdes ne doit pas être interrompu soudainement, mais graduellement. Les patients doivent informer les médecins consultés par la suite qu'ils ont déjà reçu des corticostéroïdes.

Substitution d'un corticostéroïde par FLONASE®

Il faut que le passage d'un corticostéroïde à action systémique au propionate de fluticasone se fasse de façon graduelle et sous la surveillance avisée d'un médecin. Le

cas échéant, on doit se conformer aux lignes directrices figurant sous la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Effet sur les infections

Les corticostéroïdes peuvent masquer certains signes d'infection, et de nouvelles infections peuvent apparaître. Au cours de la corticothérapie, une diminution de la résistance aux infections locales peut survenir, exigeant éventuellement un traitement approprié ou le retrait du propionate de fluticasone.

Les patients qui reçoivent des médicaments immunodépresseurs sont plus vulnérables aux infections que les personnes en bonne santé. La varicelle et la rougeole, par exemple, peuvent avoir des répercussions plus graves et même mortelles chez les enfants et les adultes immunodéprimés traités à l'aide de corticostéroïdes. Ces enfants et adultes qui n'ont pas encore eu ces maladies doivent éviter d'y être exposés. On ignore à ce jour la façon dont la dose, la voie d'administration et la durée du traitement par les corticostéroïdes influent sur le risque de développer une infection disséminée. À cet égard, le rôle tenu par l'affection sous-jacente ou un traitement antérieur par des corticostéroïdes, ou les deux, demeure inconnu. Un traitement prophylactique par des immunoglobulines antivaricelle-zona peut être indiqué dans le cas d'une exposition à la varicelle tandis que l'exposition à la rougeole peut nécessiter l'administration par voie intramusculaire d'un mélange d'immunoglobulines à titre prophylactique. En présence de varicelle, on peut songer à instaurer un traitement antiviral.

Effets généraux

L'utilisation de doses excessives de corticostéroïdes peut entraîner l'apparition de signes ou de symptômes d'hypercorticisme et/ou l'inhibition de la fonction de l'axe HHS. Une réduction de la vitesse de croissance a été observée chez des enfants traités par des corticostéroïdes par voie nasale. Par conséquent, chez les enfants et les

adolescents, on doit administrer la dose la plus faible possible procurant une maîtrise adéquate des symptômes. Les médecins doivent suivre de près la croissance des enfants et des adolescents sous corticothérapie, quelle que soit la voie d'administration, et advenant un ralentissement apparent de la croissance, soupeser les avantages des corticostéroïdes et le risque d'inhibition de la croissance associé à ces médicaments.

Des effets généraux ont été signalés lors de l'emploi de corticostéroïdes pour la voie nasale, particulièrement lorsque le médicament est prescrit à fortes doses pendant de longues périodes. Ces effets sont beaucoup moins susceptibles de se produire avec les corticostéroïdes pour la voie nasale qu'avec les corticostéroïdes oraux et peuvent varier d'un patient à un autre et d'une préparation corticostéroïde à une autre. Parmi les effets généraux possibles, notons le syndrome de Cushing, un aspect cushingoïde, une inhibition de la fonction surrénalienne, un retard de croissance chez les enfants et les adolescents, la formation de cataracte et le glaucome.

Bien que les effets généraux observés aient été minimaux aux doses recommandées de propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse, le risque potentiel croît avec la dose. Par conséquent, on doit éviter de dépasser les doses recommandées de propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse.

Interactions médicamenteuses

Normalement, les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone sont très faibles après l'administration intranasale, en raison d'un important métabolisme de premier passage et de la forte clairance systémique régie par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 dans l'intestin et le foie. Par conséquent, il est peu probable que des interactions médicamenteuses significatives sur le plan clinique se produisent avec le propionate de fluticasone.

Une étude d'interactions médicamenteuses réalisée chez des sujets bien portants prenant du propionate de fluticasone par voie intranasale montre que le ritonavir (un inhibiteur très puissant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450) peut augmenter considérablement les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone, entraînant une forte baisse des concentrations sériques de cortisol. Depuis que le produit est commercialisé, des interactions médicamenteuses d'importance clinique entraînant des effets systémiques corticostéroïdiens, y compris des cas de syndrome de Cushing et d'inhibition de la fonction surrénalienne, ont été signalées chez des patients recevant concurremment du propionate de fluticasone (par voie intranasale ou en inhalation) et du ritonavir. Par conséquent, l'utilisation concomitante de propionate de fluticasone et de ritonavir doit être évitée, à moins que les bienfaits éventuels pour le patient ne l'emportent sur le risque d'effets indésirables systémiques liés aux corticostéroïdes.

L'étude montre également que d'autres inhibiteurs de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 produisent des augmentations négligeables (érythromycine) ou légères (kétoconazole) de l'exposition systémique au propionate de fluticasone sans baisse notable des concentrations sériques de cortisol. Depuis la commercialisation du produit à l'échelle mondiale, il y a toutefois eu quelques cas d'inhibition de la fonction surrénalienne associée à l'emploi concomitant d'antifongiques de type azole et de propionate de fluticasone en inhalation. Par conséquent, on conseille la prudence lors de l'administration simultanée d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (p. ex., le kétoconazole) étant donné le risque d'exposition systémique accrue au propionate de fluticasone.

Effets à long terme

Il est recommandé, au cours d'un traitement à long terme, d'évaluer la fonction de l'axe HHS et les paramètres hématologiques.

Chez l’humain, les effets à long terme du propionate de fluticasone, en particulier ses effets locaux, demeurent inconnus. Il faut garder à l’esprit la possibilité que surviennent une rhinite atrophique et/ou une candidose pharyngée.

Hypothyroïdie et cirrhose

Chez les patients atteints d’hypothyroïdie ou de cirrhose, les corticostéroïdes ont un effet plus marqué.

Usage de corticostéroïdes et d’acide acétylsalicylique

Dans les cas d’hypoprothrombinémie, l’association d’un corticostéroïde et de l’acide acétylsalicylique impose la prudence.

Effet des corticostéroïdes sur la cicatrisation

Les corticostéroïdes par voie nasale doivent être utilisés avec circonspection dans les cas d’intervention chirurgicale ou de traumatisme nasal récent, du moins jusqu’à cicatrisation de la plaie, à cause de l’effet inhibiteur des corticostéroïdes sur la cicatrisation.

Utilisation adéquate du médicament

Afin d’assurer une posologie et une administration adéquates du médicament, le médecin ou un autre professionnel de la santé doit indiquer au patient comment utiliser le propionate de fluticasone (voir RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT).

Grossesse

L’innocuité du propionate de fluticasone chez la femme enceinte n’a pas été établie. On doit donc évaluer les avantages que la mère pourrait en retirer comparativement aux risques pour le fœtus, particulièrement durant le premier trimestre de la grossesse.

Comme tout autre glucocorticostéroïde, le propionate de fluticasone s’est révélé tératogène chez le rongeur (voir TOXICOLOGIE). Les effets indésirables caractéristiques des corticostéroïdes puissants n’apparaissent qu’à des concentrations élevées dans la circulation générale; l’application intranasale directe réduit donc au minimum le passage du médicament dans la grande circulation. La pertinence de ces données chez l’humain n’a pas encore été établie. Chez les nourrissons nés de mères qui ont reçu des doses importantes de glucocorticostéroïdes au cours de la grossesse, on surveillera étroitement les signes d’insuffisance surrénalienne.

Allaitement

Les glucocorticostéroïdes sont excrétés dans le lait maternel humain. On ignore si le propionate de fluticasone passe dans le lait maternel chez l’humain. L’apparition de concentrations plasmatiques mesurables à la suite d’une administration sous-cutanée à des rates de laboratoire en période d’allaitement s’est accompagnée de la présence de propionate de fluticasone dans le lait maternel. Cependant, après administration intranasale de ce médicament chez le primate, aucune trace n’a été décelée dans le plasma. Par conséquent, il semble peu probable de pouvoir déceler le propionate de fluticasone dans le lait. On doit cependant soupeser les avantages escomptés pour la mère et les risques potentiels pour le nourrisson avant d’utiliser le propionate de fluticasone chez les mères qui allaitent.

Enfants

Le propionate de fluticasone n’est pas recommandé présentement chez les enfants de moins de quatre ans, étant donné le peu de données cliniques pour ce groupe d’âge.

Jusqu’à ce que plus de données cliniques soient disponibles, il n’est pas recommandé d’instaurer un traitement continu de longue durée chez les enfants de moins de 12 ans.

Effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours d'essais cliniques comparatifs avec FLONASE® (vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone) étaient principalement l'irritation des muqueuses nasales et correspondaient à ceux attendus après l'application d'un médicament topique sur une membrane déjà enflammée. Les effets indésirables signalés par les patients traités avec FLONASE® étaient semblables à ceux qui ont été relevés par les patients recevant un placebo.

Les effets indésirables le plus fréquemment signalés (≥ 1 % dans tous les groupes traités) et considérés par les investigateurs comme potentiellement liés à FLONASE® ou au placebo au cours des essais sur la rhinite allergique saisonnière sont énumérés dans le tableau figurant ci-après. Ces essais menés auprès de 948 adultes et de 499 enfants ont permis d'évaluer FLONASE® administré aux doses recommandées durant 14 à 28 jours de traitement, en comparaison d'un placebo.

Effets indésirables le plus fréquemment signalés au cours des essais cliniques sur la rhinite allergique saisonnière

	Adultes : ≥ 12 ans			Enfants : de 4 à 11 ans		
	FLONASE® 100 **µg 2 f.p.j.** (*n* = 312) %	FLONASE® 200 µg 1 f.p.j. (*n* = 322) %	Placebo (*n* = 314) %	FLONASE® 100 µg 1 f.p.j. (*n* = 167) %	FLONASE® 200 µg 1 f.p.j. (*n* = 164) %	Placebo (*n* = 168) %
Sensation de brûlure nasale	2,2	3,4	2,5	1,8	2,4	1,2
Pharyngite	1,3	1,6	< 1	< 1	0	0
Écoulement nasal	< 1	1,6	< 1	< 1	< 1	< 1
Mucus sanguinolent	0	1,6	< 1	0	< 1	0
Épistaxis	1,6	2,8	2,2	3,0	3,7	3,6
Éternuements	< 1	1,2	2,2	0	< 1	0
Croûtes nasales	0	0	0	1,2	0	0
Congestion nasale	0	0	0	0	1,2	0
Ulcère nasal	< 1	0	0	1,2	1,2	1,2
Céphalées	1,3	2,5	1,9	1,2	1,2	1,2

Au cours de deux essais d'une durée de six mois, regroupant 831 patients âgés de 12 à 75 ans et souffrant de rhinite allergique perannuelle, le type et la fréquence des effets indésirables signalés par les patients traités avec FLONASE® étaient semblables à ceux qui ont été signalés dans les études sur la rhinite saisonnière, à l'exception de l'épistaxis (≤ 13,3 %) et du mucus sanguinolent (≤ 8,3 %). En plus des effets signalés le plus fréquemment au cours des essais sur la rhinite saisonnière, les patients qui ont reçu FLONASE® durant les essais de six mois ont fait état de rhinalgie (≤ 2,5 %), d'excoriation nasale (≤ 2,0 %), de sinusite (≤ 1,6 %) et de sécheresse nasale (≤ 1,3 %).

Les effets indésirables peu fréquents (fréquence de 0,1 % à 1 % et supérieure à celle observée avec le placebo) signalés par les patients recevant le propionate de fluticasone en vaporisation nasale aqueuse à la dose quotidienne recommandée de 200 µg (ou 100 µg par jour pour les enfants de 4 à 11 ans) au cours des essais cliniques susmentionnés étaient : irritation pharyngée, picotements nasaux, nausées et

vomissements, goût ou odeur désagréable, céphalée d'origine sinusale (0,3 %), larmoiement, yeux irrités, xérostomie, toux, urticaire, éruptions cutanées (0,2 %) et perforation de la cloison nasale (0,1 %).

Pharmacovigilance

Les effets indésirables suivants ont été observés après l'approbation du propionate de fluticasone pour usage dans la pratique clinique.

Généralités

On a signalé la céphalée et des réactions d'hypersensibilité, notamment un œdème de Quincke, une éruption cutanée, de l'œdème du visage ou de la langue, un prurit, de l'urticaire, un bronchospasme, des sifflements respiratoires, de la dyspnée et une anaphylaxie ou réaction anaphylactoïde.

Par ailleurs, on a fait état de très rares cas d'ostéonécrose, particulièrement lors de l'emploi antérieur ou concomitant de corticostéroïdes administrés par voie générale (p. ex., par voie i.v. ou orale).

Oto-rhino-laryngologie

Perturbation ou perte du goût ou de l'odorat et, rarement, perforation de la cloison nasale, ulcère nasal, maux de gorge, irritation et sécheresse de la gorge, toux, enrouement et modification de la voix.

Ophtalmologie

Sécheresse et irritation oculaires, conjonctivite, vision brouillée et très rarement glaucome, hausse de la pression intra-oculaire et cataracte.

Surdosage : symptômes et traitement

Comme tout autre corticostéroïde administré par voie nasale, le surdosage aigu est peu probable étant donné la quantité totale du principe actif. Cependant, l'usage répété de doses excessives ou administrées conjointement avec d'autres corticostéroïdes peut entraîner des effets systémiques d'origine corticostéroïdienne, tels l'hypercorticisme et la suppression de la fonction surrénalienne. Dans de tels cas, on doit mettre graduellement fin à l'administration du propionate de fluticasone, selon les règles convenues d'interruption du traitement de longue durée par les corticostéroïdes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le rétablissement de la fonction de l'axe HHS peut être lent. Durant des périodes de stress physique intense (p. ex., infections graves, traumatisme, chirurgie), il peut être nécessaire de recourir à un traitement d'appoint par des corticostéroïdes à action systémique.

Pour traiter une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Posologie et administration

Voir MISES EN GARDE.

Les effets thérapeutiques des corticostéroïdes, contrairement à ceux des décongestionnants, ne sont pas immédiats. Comme l'effet de FLONASE® (vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone) dépend de son usage régulier, il faut aviser les patients de prendre leurs vaporisations nasales à intervalles réguliers, et non au besoin comme c'est le cas pour d'autres vaporisateurs nasaux.

Adultes et enfants de 12 ans et plus

Posologie usuelle recommandée : deux vaporisations (50 microgrammes chacune) dans chaque narine une fois par jour (dose quotidienne totale de 200 microgrammes). Certains patients atteints de rhinite grave pourront bénéficier d'une posologie accrue à deux vaporisations dans chaque narine toutes les 12 heures. La dose quotidienne maximale recommandée est de 400 microgrammes (quatre vaporisations dans chaque narine).

Enfants de 4 à 11 ans

Posologie usuelle recommandée : une ou deux vaporisations (50 microgrammes par vaporisation) dans chaque narine le matin (100 ou 200 microgrammes par jour). La dose quotidienne maximale recommandée est de 200 microgrammes (deux vaporisations dans chaque narine).

L'efficacité et l'innocuité de FLONASE® chez les enfants de moins de quatre ans n'ont pas encore été établies. Par conséquent, FLONASE® n'est pas recommandé chez ces patients.

Le traitement continu et de longue durée chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas recommandé jusqu'à ce que plus de données cliniques soient disponibles.

Une régression des symptômes se manifeste habituellement après quelques jours de traitement. Cependant, il peut s'écouler jusqu'à deux semaines avant que certains patients éprouvent un soulagement symptomatique. FLONASE® ne doit pas être administré au-delà de trois semaines s'il n'y a pas eu de soulagement notable des symptômes.

En présence de sécrétions nasales abondantes ou d'un œdème de la muqueuse nasale, il se peut que le médicament n'atteigne pas le site d'action. Dans ces cas, il est

conseillé de recourir à un vasoconstricteur nasal durant deux ou trois jours avant de commencer le traitement par FLONASE®. Les patients doivent recevoir des directives précises quant au mode d'emploi de FLONASE® : se moucher, puis insérer délicatement l'embout nasal dans une narine et boucher l'autre narine; tout en inspirant par le nez, bouche fermée, activer le vaporisateur (voir RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT).

Il faut porter une attention particulière aux patients ayant déjà été traités par des corticostéroïdes à action systémique durant de longues périodes et qui passent à FLONASE®. Au début, FLONASE® et le corticostéroïde à action systémique doivent être administrés en concomitance; par la suite, la posologie de ce dernier sera réduite graduellement. La réduction de la dose se fait habituellement par paliers équivalant à 1,0 mg de prednisone tous les quatre jours, à condition que le patient soit surveillé avec vigilance. Sinon, le retrait du corticostéroïde à action systémique devrait se faire plus lentement, soit en réduisant la dose d'environ 1,0 mg de prednisone (ou l'équivalent) tous les dix jours. Si des symptômes de retrait apparaissent, on doit rétablir la posologie précédente durant une semaine avant de la réduire de nouveau.

Renseignements pharmaceutiques

Principe actif

Dénomination commune : propionate de fluticasone (BAN, INN, USAN)

Dénomination chimique : S-fluorométhyl 6α,9α-difluoro-11β-hydroxy-16α-méthyl-3-oxo-17α-propionyloxyandrosta-1,4-diène-17β-carbothioate

Formule développée :

Formule moléculaire : $C_{25}H_{31}F_3O_5S$

Poids moléculaire : 500,6

Description Le propionate de fluticasone est une poudre de couleur blanche à blanc cassé, facilement soluble dans le diméthylsulfoxyde et le diméthylformamide, partiellement soluble dans l'acétone, le dichlorométhane, l'acétate éthylique et le chloroforme, légèrement soluble dans le méthanol et l'éthanol à 95 %, et pratiquement insoluble dans l'eau. Le propionate de fluticasone se décompose sans

fondre. Le début de la décomposition survient à environ 225 °C.

Composition

FLONASE® renferme des particules micronisées de propionate de fluticasone à 0,05 % p/p et les ingrédients non médicinaux suivants : chlorure de benzalkonium, dextrose, cellulose et carboxyméthylcellulose sodique sous forme microcristalline, alcool phényléthylique, polysorbate 80 et eau purifiée.

Stabilité et recommandations d’entreposage

Conserver entre 4 et 30 °C. Agiter délicatement avant l’usage.

Présentation

FLONASE® (vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone) est une suspension aqueuse de particules micronisées de propionate de fluticasone (0,05 % p/p) destinée à l’application locale sur la muqueuse nasale à l’aide d’un atomiseur doseur. Une vaporisation libère, à partir de l’applicateur nasal, 100 milligrammes de suspension contenant 50 microgrammes de propionate de fluticasone.

FLONASE® est offert en flacons de verre ambré renfermant assez de suspension pour 120 vaporisations dosées (poids net : 16 g).

Pharmacologie

Selon l'épreuve de vasoconstriction de McKenzie, le propionate de fluticasone possède une activité locale environ deux fois plus élevée que celle du dipropionate de béclométhasone.

Chez des volontaires humains, le propionate de fluticasone a été 9,5 fois plus puissant que l'acétonide de fluocinolone et d'une puissance intermédiaire entre celle du 17-valérate de bétaméthasone (moins puissant) et celle du 17-propionate de clobétasol (plus puissant).

Bien que l'activité vasoconstrictrice relative ne corresponde pas forcément à une efficacité thérapeutique relativement similaire, des études menées sur des animaux de laboratoire ont mis en évidence une action locale anti-inflammatoire sans effets systémiques, ce qui a été confirmé par des études de pharmacologie clinique effectuées chez des humains.

Des études menées chez l'animal sur les activités anti-inflammatoire et inhibitrice de l'axe HHS relatives après application topique du médicament ont montré que le propionate de fluticasone possédait un index thérapeutique avantageux (> 200 fois celui du dipropionate de béclométhasone).

Des études ont été menées chez le rongeur afin de quantifier et de comparer l'activité anti-inflammatoire du propionate de fluticasone après administration topique, ainsi que sa capacité à produire des effets stéroïdiens systémiques précis après administration locale, orale ou parentérale.

L'activité anti-inflammatoire locale a été évaluée chez le rat et la souris par la mesure de la réaction inflammatoire à l'application locale d'huile de croton sur l'oreille. Les

résultats ont indiqué que le propionate de fluticasone était essentiellement aussi puissant que l’acétonide de fluocinolone chez le rat et la souris.

Les effets systémiques secondaires à des applications topiques répétées de propionate de fluticasone ont également été évalués par la mesure du degré d’involution thymique et de réduction de la concentration de corticostérone plasmatique provoquée par le stress (inhibition de l’axe HHS) chez le rat et la souris, et par la mesure de l’atrophie surrénalienne chez le rat. Les résultats ont indiqué que le propionate de fluticasone était de 50 à 100 fois moins puissant que l’acétonide de fluocinolone chez le rat (indice thérapeutique 56 fois supérieur) et 100 fois moins puissant chez la souris (indice thérapeutique relatif de 91). Par conséquent, chez ces deux espèces, la différence entre l’activité anti-inflammatoire topique et l’action systémique après application topique a été nettement favorable au propionate de fluticasone.

Une comparaison des effets systémiques du propionate de fluticasone après administration locale et sous-cutanée a révélé que cet agent était plus puissant par voie sous-cutanée chez le rat et plus particulièrement chez la souris.

Chez le rat, l’activité systémique du propionate de fluticasone administré par voie sous-cutanée a été comparée à celle de l’alcool de bétaméthasone et de l’acétonide de fluocinolone, en mesurant le degré d’involution thymique, d’atrophie surrénalienne et d’inhibition de la réaction granulomateuse induite par la carragénine, pour chacun. Les résultats ont indiqué que le propionate de fluticasone était aussi puissant que l’alcool de bétaméthasone et de 13 à 38 fois moins puissant que l’acétonide de fluocinolone.

Chez la souris, les paramètres d’involution thymique et d’inhibition de l’axe HHS ont révélé que le propionate de fluticasone administré par voie sous-cutanée était de puissance à peu près équivalente à celle de l’alcool de bétaméthasone et environ quatre fois moins puissant que l’acétonide de fluocinolone.

Après avoir administré du propionate de fluticasone par voie orale chez le rat, un certain degré d'involution thymique, d'atrophie surrénalienne et d'inhibition de l'axe HHS a été noté. Toutefois, le propionate de fluticasone était de 6 à 38 fois moins puissant que l'alcool de bétaméthasone. Chez la souris, le propionate de fluticasone administré par voie orale était de 60 à 200 fois moins puissant que l'alcool de bétaméthasone.

Après administration de 1 mg par jour de propionate de fluticasone par inhalation, pendant trois jours, à deux chiens, on a noté une baisse marquée des concentrations plasmatiques de cortisol et une forte inhibition de la fonction surrénalienne qui n'ont commencé à se rétablir que sept jours après la dernière dose. La dose totale était d'environ 110 µg/kg/jour, ce qui est de 17 à 35 fois supérieur à la dose quotidienne recommandée (200 à 400 µg) et quatre fois supérieur à la dose intranasale maximale donnée à des humains au cours des essais cliniques (1 600 µg).

Le propionate de fluticasone a aussi été testé pour tout un ensemble d'activité stéroïdienne hormonale ou antihormonale. Afin d'assurer l'obtention de taux importants de médicament dans la circulation générale, celui-ci a été administré par voie sous-cutanée à des rats et des souris; aucune activité androgénique, anabolique, œstrogénique ou antigonadotropique n'a été observée. Le propionate de fluticasone a par contre révélé une certaine activité progestative chez les lapines à peine sevrées et sensibilisées par les œstrogènes, et une certaine activité antiandrogénique et antiœstrogénique. Une faible activité antianabolique, autre caractéristique des glucocorticostéroïdes puissants, a été observée chez le rat castré. Le propionate de fluticasone n'a entraîné aucune activité minéralocorticoïde, mais a provoqué une diurèse importante et une excrétion urinaire de sodium et de potassium.

Pharmacologie clinique

Des études chez l'humain ont montré que l'activité anti-inflammatoire du propionate de fluticasone administré par voie intranasale est locale plutôt que générale. Comme dans le cas d'autres glucocorticostéroïdes administrés par voie intranasale, le propionate de fluticasone se dépose surtout dans les voies nasales; une partie est chassée de la muqueuse nasale sous l'action mucociliaire, puis est avalée.

Chez des sujets humains sains, des doses uniques de propionate de fluticasone atteignant 16 mg et administrées par voie orale n'ont eu aucun effet sur l'axe HHS, comme en témoignent les concentrations plasmatiques de cortisol du matin.

Au cours d'une étude contrôlée par placebo portant sur l'emploi de doses orales croissantes, le cortisol plasmatique du soir a diminué après l'administration de 20 mg par jour (en deux prises) pendant 13 jours, mais aucun effet sur l'axe HHS n'a pu être confirmé par des variations parallèles des concentrations plasmatiques du cortisol du matin ou dans les dosages du cortisol libre dans les urines de 24 heures. Des doses orales de 40 ou de 80 mg par jour administrées durant dix jours ont inhibé les concentrations plasmatiques du cortisol du matin.

L'administration intranasale de propionate de fluticasone à raison de 2 mg par jour (1 mg deux fois par jour, soit 10 fois la posologie thérapeutique usuelle recommandée) à des volontaires sains durant sept jours et demi n'a eu aucun effet sur la fonction HHS, comme le révèlent les concentrations plasmatiques du cortisol du soir et du matin et l'excrétion de cortisol libre dans les urines de 24 heures.

Après l'administration intranasale de propionate de fluticasone à la dose quotidienne recommandée (200 µg) à des volontaires sains pendant quatre jours, on n'a observé aucune variation significative des concentrations sériques de cortisol/24 heures, comparativement au placebo (ratio de 1,01, IC à 90 % : 0,9-1,14).

Au cours de deux essais cliniques menés auprès de 394 patients recevant des doses intranasales quotidiennes de 50 à 1 600 µg de propionate de fluticasone durant deux à quatre semaines, les résultats du dosage du cortisol plasmatique du matin, de l'épreuve de stimulation par l'ACTH synthétique et de la mesure du cortisol libre dans les urines de 24 heures ont également révélé que le traitement n'avait aucun effet sur l'axe HHS.

D'autres essais cliniques contrôlés ont permis d'observer, de façon répétée, que le propionate de fluticasone soulageait efficacement la congestion nasale, la rhinorrhée, les éternuements et la démangeaison nasale.

Les corticostéroïdes topiques administrés par voie nasale agissent en diminuant les réactions allergiques retardées et la sécrétion de mucus, en inhibant la perméabilité vasculaire, en prévenant la formation d'éicosanoïdes, en inhibant la libération de médiateurs causée par les allergènes et en freinant l'infiltration des éosinophiles et des basophiles dans l'épithélium nasal. L'activité anti-inflammatoire locale du propionate de fluticasone a été corroborée par une réduction du nombre d'éosinophiles et de basophiles dans la muqueuse nasale après deux semaines de traitement.

L'évaluation des effets pharmacologiques potentiels sur d'autres organes ou systèmes chez des volontaires, après administration répétée de deux doses quotidiennes de 10 mg par voie orale ou de 200 µg par voie nasale de propionate de fluticasone, n'a révélé aucun effet sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle ou les tracés électrocardiographiques à 12 dérivations. L'administration intranasale répétée n'a également eu aucun effet sur la fonction pulmonaire, comme en témoigne le VEMS.

Chez des patients ayant reçu des doses intranasales atteignant 800 µg 2 f.p.j. durant quatre semaines, aucun effet sur les signes vitaux, les tracés électrocardiographiques à 12 dérivations, la fonction pulmonaire et les épreuves de laboratoire habituelles n'a été mis en évidence.

Pharmacocinétique

Les résultats d'études pharmacocinétiques chez le rat, le chien et l'homme indiquent que la clairance est élevée en rapport avec le débit sanguin hépatique. Par conséquent, le métabolisme de premier passage est important et la biodisponibilité, après administration par voie orale, négligeable.

Des études de la distribution du propionate de fluticasone radiomarqué administré par voie orale chez le rat ont montré que le médicament était absorbé, puis excrété dans la bile lors du premier passage hépatique, et que seules des quantités infinitésimales de radioactivité étaient passées dans la circulation générale.

L'inhalation du médicament chez le rat a entraîné une ingestion considérable de la dose qui a été par la suite excrétée dans les fèces. Chez le chien, après administration pulmonaire directe de propionate de fluticasone, la quantité de médicament absorbée dans la circulation générale était plus élevée.

La quasi-totalité de la dose radiomarquée administrée par voies intraveineuse (rat et chien), orale et sous-cutanée (souris, rat et chien) est excrétée dans les fèces; la bile est la principale voie d'excrétion, comme cela a été mis en évidence chez les animaux ayant subi une canulation des canaux biliaires. L'excrétion rénale consécutive à l'administration parentérale d'une dose paraît faible, car moins de 5 % a été retrouvé dans les urines. Aucune partie du médicament sous forme inchangée ne s'est retrouvée dans la bile des rats ou des chiens. Par contre, une quantité considérable (jusqu'à 40 %) du médicament sous forme inchangée a été retrouvée dans les fèces des chiens après administration de propionate de fluticasone par voie orale.

Par conséquent, la faible biodisponibilité orale du propionate de fluticasone est sans doute due à un très fort effet de premier passage hépatique auquel s'ajoute une absorption incomplète à partir des voies gastro-intestinales, surtout chez le chien.

L'administration de propionate de fluticasone par voie orale à des rates (100 µg/kg) ou des lapines (300 µg/kg) gestantes a permis d'observer qu'une très petite partie de la dose (< 0,005 %) traversait la barrière placentaire.

Les résultats d'études cliniques effectuées chez des sujets humains sains ont révélé qu'après administration intranasale de propionate de fluticasone à la dose quotidienne recommandée (200 µg), les concentrations plasmatiques n'étaient pas quantifiables chez la plupart des sujets (< 0,01 ng/mL). La plus forte C_{max} observée atteignait 0,017 ng/mL. L'absorption directe par la muqueuse nasale est négligeable en raison de la faible solubilité aqueuse du produit, la dose finissant par être avalée en très grande partie. L'exposition systémique au produit après son administration par la voie orale est < 1 % en raison de sa faible absorption et du métabolisme ayant lieu avant l'arrivée du médicament dans la circulation générale. L'absorption systémique totale faisant suite à l'absorption nasale et à l'absorption orale de la dose avalée est par conséquent négligeable.

Le propionate de fluticasone a un important volume de distribution à l'état d'équilibre (environ 318 L) et un taux de fixation aux protéines plasmatiques relativement élevé (91 %). Le propionate de fluticasone est rapidement éliminé de la circulation générale, principalement par métabolisme hépatique et transformé par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P_{450} en un métabolite carboxylique inactif. La quantité de propionate de fluticasone qui est avalée subit également un important métabolisme de premier passage.

L'administration par voie intraveineuse de doses uniques de 1 mg du médicament à des volontaires sains a permis de constater que sa vitesse d'élimination était linéaire pour

des doses allant de 250 à 1 000 µg et donnait lieu à une clairance plasmatique élevée (1,1 L/min). Les concentrations plasmatiques maximales étaient réduites d'environ 98 % en moins de 3 ou 4 heures, et seules de faibles concentrations plasmatiques étaient associées à la demi-vie terminale de 7,8 heures. La clairance rénale du propionate de fluticasone est négligeable (< 0,2 %), et moins de 5 % de la dose est excrétée sous forme de métabolite carboxylique. La principale voie d'élimination du propionate de fluticasone et de ses métabolites est l'excrétion biliaire.

Toxicologie

Toxicité aiguë

Les résultats d'études de toxicité aiguë avec le propionate de fluticasone administré par inhalation ou par voie orale, sous-cutanée ou intraveineuse ont montré une grande marge d'innocuité par rapport à la dose quotidienne maximale chez l'humain qui est de 400 µg/jour. Les DL_{50} approximatives sont indiquées dans le tableau suivant.

Espèce	Voie	DL_{50} approx. (mg/kg)
Souris	Orale	> 1 000
Rat	Orale	> 1 000
Souris	s.-c.	> 1 000
Rat	s.-c.	> 1 000
Rat	i.v.	> 2
Rat	Inhalation	> 1,66
Chien	Inhalation	> 0,82

Des doses aussi élevées que 1 g/kg par voie orale ont été bien tolérées chez la souris et le rat. Les seuls changements (réversibles) observés ont été un ralentissement de la croissance ainsi qu'une altération du cortex thymique, microscopiquement manifeste chez des animaux sacrifiés trois jours après avoir reçu la dose.

L'administration de 1 g/kg de propionate de fluticasone par voie sous-cutanée à des souris et à des rats a été suivie d'une détérioration de leur état et d'une perte de poids graduelles; les autres effets observés étaient une involution du thymus et diverses lésions associées à une immunodéficience. Des ulcères gastriques d'origine stéroïdienne ont également été notés. Ces changements sont la réponse anticipée à un

traitement par les glucocorticostéroïdes. L'absence d'effets réversibles sur le thymus chez les animaux ayant reçu des doses par voie sous-cutanée est vraisemblablement attribuable au dépôt, puis au lessivage de corticostéroïdes insolubles au point d'injection.

Chez les rats ayant reçu des doses de 2 mg/kg par voie intraveineuse, les seuls changements notés étaient une légère passivité immédiatement après le traitement, ainsi qu'une involution réversible du thymus.

Toxicité chronique

Des études de toxicité subaiguë ont été menées chez des rats jeunes et adultes durant des périodes allant jusqu'à 35 jours, ainsi que chez des chiens Beagle durant des périodes allant jusqu'à 44 jours. Tous ont reçu du propionate de fluticasone selon le tableau suivant :

Espèce	Voie	Dose*	Durée du traitement
Rat	Orale (gavage)	1 000 µg/kg/j	15 jours
Chien	Orale (gavage)	3 000 µg/kg/j	7 jours
Rat	Sous-cutanée	250/90 µg/kg/j 10 µg/kg/j	36 jours 35 jours
Chien	Sous-cutanée	160 µg/kg/j	36 jours
Rat	Inhalation	60 µg/L/j 18,2 µg/L/j 475 µg/kg/j	7 jours 14 jours 30 jours
Chien	Inhalation	20 mg/animal/j 9 mg/animal/j	10 jours 44 jours

* Dose maximale de propionate de fluticasone administrée

Les résultats cliniques ont été semblables pour toutes les voies d'administration chez les deux espèces; un ralentissement du gain pondéral et une dégradation générale de l'état des animaux ont été observés. L'inhalation chez le chien a entraîné des signes cliniques typiques des glucocorticostéroïdes puissants et correspondant aux symptômes du syndrome de Cushing canin.

Les changements typiques du surdosage de glucocorticostéroïdes ont été observés dans les paramètres hématologiques et biologiques. Plus précisément, les paramètres érythrocytaires ont été modifiés et une leucopénie typique consécutive à une lymphopénie accompagnée d'une neutrophilie est apparue. La production de cortisol et de corticostérone endogènes a été inhibée chez le chien et le rat respectivement.

Des anomalies microscopiques typiques des glucocorticostéroïdes puissants ont été observées, comme une atrophie surrénalienne et thymique ainsi qu'une diminution du nombre de cellules lymphoïdes chez le rat et le chien et une vacuolisation glycogénique du foie chez le chien. Aucun changement ou irritation attribuable au propionate de fluticasone au niveau des voies respiratoires n'a été observé dans les études faisant appel à l'administration par inhalation.

Aucun effet spécifique sur la maturation des jeunes rats n'a été observé après administration sous-cutanée du médicament.

Par ailleurs, des études de toxicité chronique ont été menées chez des rats exposés à des inhalations de propionate de fluticasone par le museau, durant une période maximale de 18 mois. Au cours de deux études de six mois, des rats ont reçu des doses allant jusqu'à 80 µg/kg/jour; la dose quotidienne maximale au cours de l'étude de 18 mois était de 57 µg/kg. Les changements observés dans les paramètres hématologiques, biochimiques et urinaires étaient typiques d'un surdosage de glucocorticostéroïdes. Les anomalies histologiques comprenaient une diminution du nombre de cellules lymphoïdes ainsi qu'une atrophie du thymus et des surrénales. Les

changements dans les paramètres cliniques se sont estompés au moins en partie pendant ou après le traitement. Ces changements ont été considérés directement ou indirectement liés à l'activité immunomodulatrice ou physiologique des corticostéroïdes, à toutes les doses, et n'ont pas été considérés importants du point de vue pathologique.

Des études sur le propionate de fluticasone administré en inhalation durant des périodes allant jusqu'à 12 mois ont été menées chez le chien. Dans une de ces études, les chiens ont reçu des doses de 60, 150 ou 450 µg/jour pendant six mois; dans une autre étude, ils ont reçu des doses de 68, 170 ou 510 µg/jour, et dans une troisième étude, ils ont reçu 7,5, 18 ou 50,7 µg/jour pendant 12 mois. Les signes cliniques le plus fréquemment observés en fonction de la dose étaient caractéristiques des effets des corticostéroïdes, comme une dégradation de l'état du pelage ou de la peau, une augmentation de la chute des poils, des selles molles, une distension de l'abdomen et une obésité.

Les paramètres hématologiques et biochimiques étaient typiques d'un surdosage de glucocorticostéroïdes; ils révélaient une leucopénie et une lymphopénie modérée à grave et un accroissement du nombre d'érythrocytes, des enzymes sériques, des protéines et du cholestérol.

Des altérations histopathologiques liées à la dose ont été observées et consistaient en une involution thymique, une atrophie surrénalienne, une déplétion des cellules lymphoïdes des ganglions lymphatiques et de la rate et une infiltration glycogénique dans le foie. Aucune modification histopathologique n'a été observée au niveau des voies respiratoires après inhalation du propionate de fluticasone.

La plupart des changements provoqués par le propionate de fluticasone ont rétrocédé rapidement après l'arrêt du traitement par inhalation. Certains symptômes ont persisté durant la période de rétablissement après administration sous-cutanée, probablement à

cause de la libération prolongée du propionate de fluticasone à partir des dépôts sous-cutanés.

Deux chiens ont succombé à des infections à germes opportunistes faisant suite à une immunodéficience attribuable à la dose excessive de corticostéroïdes (groupe ayant reçu 510 µg/jour durant 26 semaines).

Mutagénicité

Le propionate de fluticasone n'a pas entraîné de mutation génique dans les cellules microbiennes procaryotiques. Aucun signe de toxicité ou d'activité de mutation génique n'a été observé dans les cellules eucaryotiques de hamsters chinois, *in vitro*. La substance n'a pas causé de mutation ponctuelle au cours de l'épreuve de fluctuation, ni d'activité de conversion génique dans les levures. Aucun effet clastogène significatif n'a été observé dans les cultures de lymphocytes périphériques humains, *in vitro*; le test sur micronoyau de souris ayant reçu de fortes doses de propionate de fluticasone par voie orale ou sous-cutanée n'a pas révélé d'effets clastogènes. De plus, le médicament n'a pas retardé la division érythroblastique dans la moelle osseuse.

Tératogénicité et reproduction

Des études sur le propionate de fluticasone administré par voie sous-cutanée chez la souris et le rat, à raison de 150 et de 100 µg/kg/jour respectivement, ont révélé une toxicité pour le fœtus et la mère, caractéristique des glucocorticostéroïdes puissants, et qui s'est manifestée par une diminution du gain pondéral chez la femelle gestante, un retard de croissance embryonnaire, une augmentation de la fréquence de retard d'ossification crânienne, et une augmentation de la fréquence d'hernie ombilicale et de fissures palatines chez le rat et la souris, respectivement.

Chez la lapine, la gestation n'a pu être menée à terme à partir des doses sous-cutanées de 30 µg/kg/j; un tel effet n'est pas surprenant, étant donné la sensibilité particulière de cette espèce aux glucocorticostéroïdes.

Ces doses parentérales sont approximativement 10 à 100 fois supérieures aux doses intranasales recommandées chez l'humain (200 µg/j).

L'administration de propionate de fluticasone par voie orale à des lapines, à des doses atteignant 300 µg/kg, n'a entraîné aucun effet chez la femelle gestante ni d'accroissement de la fréquence des anomalies externes, viscérales ou squelettiques du fœtus. Une infime partie de la dose (< 0,005 %) a traversé la barrière placentaire chez des rates et des lapines ayant reçu par voie orale des doses de 100 µg/kg/jour et 300 µg/kg/jour, respectivement.

Cancérogénicité

Aucun effet attribuable au médicament n'a été observé relativement au type ou à la fréquence des néoplasies dans le cadre d'une étude de 18 mois menée sur des souris qui ont reçu des doses par voie orale (gavage) atteignant 1 mg/kg/jour. Toutefois, au cours d'une étude de deux ans (la vie durant) réalisée sur des rats auxquels du propionate de fluticasone a été administré en inhalation par le museau seulement à des doses allant jusqu'à 57 µg/kg/jour, une augmentation de la fréquence des tumeurs de la glande mammaire, du foie et du pancréas a été observée, mais celles-ci n'ont pas été considérées comme un effet oncogène attribuable au propionate de fluticasone, étant donné que l'accroissement de la fréquence des tumeurs n'était pas significatif sur le plan statistique et compte tenu des données antérieures sur la fréquence des tumeurs.

Tolérance locale

L'administration intranasale de propionate de fluticasone en suspension aqueuse à des singes cynomolgus durant 28 jours, à raison de 400 µg/jour, n'a pas causé d'irritation locale au niveau des fosses nasales ou des voies respiratoires, ni de toxicité systémique.

L’administration de propionate de fluticasone micronisé n’a pas entraîné d’irritation oculaire chez le lapin selon les résultats de l’épreuve de Draize modifiée; chez le cobaye, l’épreuve de sensibilité de contact à l’adjuvant incomplet a donné des résultats entièrement négatifs.

Bibliographie

1. Bousquet J *et al.* Prevention of pollen rhinitis symptoms: Comparison of fluticasone propionate aqueous nasal spray and disodium cromoglycate aqueous nasal spray. *Allergy* 1993;48:327-33.
2. Bryson HM et Faulds D. Intranasal fluticasone propionate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in allergic rhinitis. *Drugs* 1992;43(5):760-75.
3. Dockhorn RJ *et al.* Once- versus twice-daily fluticasone propionate aqueous nasal spray for seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinology* 1993;7:77-83.
4. Elkhalil M *et al.* Evaluation of nasal and blood eosinophilia in children suffering from perennial allergic rhinitis treated with beclomethasone dipropionate. *Allergol et Immunopathol* 1983;11:225.
5. Essellier AF, Jeanneret RL et Morandi L. The mechanism of glucocorticoid eosinopenia. Blood 1954;9:531.
6. Esumi Y *et al.* Studies on the metabolic fate of fluticasone propionate (v) absorption, distribution, excretion and transfer into foetuses and milk following single and multiple subcutaneous doses to rats, Kiso to Rinsho (The Clinical Report), Vol. 26(6), 1992.
7. Grossman J *et al.* Fluticasone propionate aqueous nasal spray is safe and effective for children with seasonal allergic rhinitis. *Pediatrics* 1993;92:594-9.
8. Harding SM. The human pharmacology of fluticasone propionate. *Respir Med* 1990;84 (suppl. A):25-9.
9. McKenzie AW et Atkinson RM. Topical activities of betamethasone esters in man. *Arch Dermatology* 1964;89:741-6.
10. McKenzie AW et Stoughton RB. Method for comparing percutaneous absorption of steroids. *Arch Dermatology* 1962;86:608-10.
11. Phillips GH. Structure-activity relationships of topically active steroids: the selection of fluticasone propionate. *Respir Med* 1990;84 (suppl. A):19-23.
12. Ratner PH, Paull BR, Findlay SR *et al.* Fluticasone propionate given once daily is as effective for seasonal allergic rhinitis as beclomethasone dipropionate given twice daily. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:284-91.
13. Scadding GK, Lund VJ, Holmstrom M et Darby YC. Clinical and physiological effects of fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of perennial rhinitis. *Rhinology* 1991; (suppl. 11):37-43.
14. Schardein JL. Drugs as teratogens. CRC Press Inc., Cleveland, Ohio, 1976:217-28.
15. Skidmore IF. Anti-inflammatory steroids - The pharmacological and biochemical basis of clinical activity. *Molec Aspects Med* 1981;4:303-27.
16. Stoughton RB. Bio-assay system for formulations of topically-applied glucocorticosteroids. *Arch Dermatology* 1972;106:825-7.
17. van As A *et al.* Once daily fluticasone propionate is as effective for perennial allergic rhinitis as twice daily beclomethasone dipropionate. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:1146-54.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR
PrFLONASE®
vaporisation nasale aqueuse de propionate de fluticasone

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de FLONASE® pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de FLONASE®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Ce médicament vous est destiné. Seul un médecin peut vous le prescrire. Ne le donnez jamais à une autre personne. Il pourrait lui être nocif, même si ses symptômes sont identiques aux vôtres.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :
FLONASE® est utilisé pour le traitement :

- **de la rhinite allergique saisonnière** (y compris le rhume des foins) et le soulagement de la douleur et de la pression ressenties dans la région sinusale;
- **de la rhinite perannuelle** (tout au long de l'année) qui répond mal aux traitements classiques.

Le mot « *rhinite* » signifie inflammation de la muqueuse nasale causée par le système immunitaire en réponse à des « *facteurs déclenchants* » (p. ex., pollen ou poussière) que l'organisme perçoit comme nocifs. La rhinite allergique saisonnière est parfois appelée « *rhume des foins* » et peut être causée par une allergie au pollen, aux graminées ou aux mauvaises herbes.

La rhinite perannuelle (tout au long de l'année) peut être causée par une allergie à la poussière de maison, aux moisissures et aux squames animales. Si vous souffrez de rhinite allergique saisonnière ou de rhinite allergique perannuelle, votre nez devient congestionné, coule et démange lorsque vous êtes exposé aux allergènes. Il se peut aussi que vous éternuiez beaucoup. Vous pourriez aussi avoir les yeux rouges et larmoyants, des démangeaisons aux yeux, à la gorge et aux oreilles ainsi que les oreilles bouchées.

Les effets de ce médicament :
FLONASE® réduit l'irritation de la muqueuse nasale et des voies nasales.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Si vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients.
- Si vous présentez une infection fongique (à levures), bactérienne ou tuberculeuse non traitée des voies respiratoires.

L'ingrédient médicinal est :
le propionate de fluticasone.

Les ingrédients non médicinaux sont :
le chlorure de benzalkonium, la carboxyméthylcellulose sodique, le dextrose, la cellulose microcristalline, l'alcool phényléthylique, le polysorbate 80 et de l'eau purifiée.

La présentation :
FLONASE® est offert en vaporisateur nasal contenant 120 vaporisations. Chaque vaporisation renferme 50 µg de propionate de fluticasone.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant d'utiliser FLONASE®, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- êtes enceinte (ou prévoyez le devenir);
- allaitez;
- êtes allergique à FLONASE® ou à tout autre corticostéroïde;
- prenez un médicament qui renferme du ritonavir (couramment utilisé dans le traitement de l'infection par le VIH ou du sida);
- souffrez d'une maladie du foie sévère;
- avez été exposé à la varicelle ou à la rougeole;
- avez un problème de thyroïde;
- avez des écoulements nasaux verts ou jaunes;
- avez récemment subi une intervention chirurgicale ou un traumatisme ou eu des ulcères nasaux;
- prenez ou avez déjà pris d'autres corticostéroïdes par injection ou par la bouche;
- avez un problème de coagulation du sang ET prenez de l'acide acétylsalicylique (AAS);
- avez moins de 4 ans.

Vous devez éviter de vous exposer à la rougeole ou à la varicelle pendant le traitement par FLONASE®. Si vous êtes exposé à ces maladies, veuillez en informer votre médecin.

Les médicaments comme FLONASE® peuvent causer des problèmes oculaires (aux yeux) :

- Cataractes : opacité du cristallin de l'œil, vision trouble, douleur oculaire.
- Glaucome : pression oculaire accrue, douleur oculaire. L'absence de traitement peut mener à une perte permanente de la vue.
- Vous devez vous soumettre à un examen de la vue à intervalles réguliers.

Chez les enfants de moins de 12 ans, il n'est pas recommandé d'utiliser FLONASE® pour un traitement continu de longue durée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme c'est le cas avec la plupart des médicaments, les interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Veuillez indiquer au médecin, à l'infirmière ou au pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce. Parmi les exemples figurent les médicaments contre les allergies, la nervosité, la dépression et la migraine.

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec FLONASE® comprennent :

- le ritonavir (un médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH ou le sida).
- le kétoconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Ce médicament est réservé à l'administration par voie nasale (par le nez). Il NE faut PAS le vaporiser dans les yeux ou la bouche.

Prenez FLONASE® exactement selon les recommandations de votre médecin. Si vous éprouvez des difficultés ou si vous n'êtes pas certain de la façon ou du moment d'utiliser FLONASE®, consultez votre médecin ou pharmacien. **Ne prenez pas** un plus grand nombre de doses et **n'utilisez pas** le vaporisateur nasal plus souvent que votre médecin ne l'a prescrit**.**

Il faut compter de 2 à 3 jours avant que ce médicament agisse. Vous obtiendrez de meilleurs résultats si vous utilisez FLONASE® régulièrement tous les jours sans sauter de dose.

Dans le traitement de la **rhinite allergique saisonnière**, FLONASE® est plus efficace s'il est administré avant l'exposition aux allergènes. Consultez votre médecin pour établir le meilleur moment de commencer le traitement par FLONASE®.

Si vos symptômes ne se sont pas atténués après trois semaines de traitement par FLONASE®, informez-en votre médecin. N'interrompez pas votre traitement même si vous vous sentez mieux, sauf avis contraire de votre médecin.

Dose habituelle :

Patients de 12 ans et plus : deux vaporisations dans chaque narine, une fois par jour. Votre médecin pourrait vous conseiller d'augmenter la posologie à deux vaporisations dans chaque narine, deux fois par jour.

Enfants de 4 à 11 ans : une vaporisation dans chaque narine, une fois par jour. Votre médecin pourrait vous conseiller d'augmenter la posologie à deux vaporisations dans chaque narine, une fois par jour.

Surdose :

Si vous prenez une dose supérieure à celle qui vous a été prescrite, communiquez avec votre médecin.

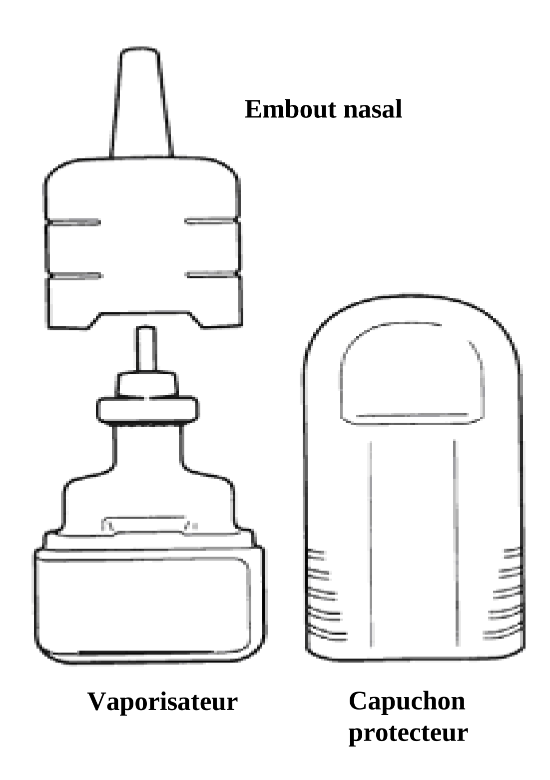
En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région même si vous ne présentez aucun symptôme.

Oubli d'une dose :

Si vous oubliez une dose, ne vous inquiétez pas; prenez la dose manquée lorsque vous vous rendez compte de votre oubli et prenez la dose suivante au moment habituel.

Mode d'emploi :

FLONASE® est présenté en vaporisateur nasal doté d'un flacon de verre.



Le vaporisateur est doté d’un **capuchon** qui protège l’embout nasal et le garde propre. N’oubliez pas de le retirer avant d’utiliser le vaporisateur. Ne jetez pas le capuchon. Toujours couvrir le vaporisateur du capuchon lorsque vous ne l’utilisez pas.

L’**embout nasal** est petit et court pour qu’il soit possible de le glisser facilement à l’intérieur de la narine. Le médicament est éjecté par l’embout nasal.

<u>Avant d’utiliser FLONASE® :</u>

Un nouveau vaporisateur (ou un vaporisateur n’ayant pas été utilisé depuis quelques jours) pourrait ne pas fonctionner la première fois. Vous aurez donc besoin de préparer le vaporisateur selon les directives ci-dessous.

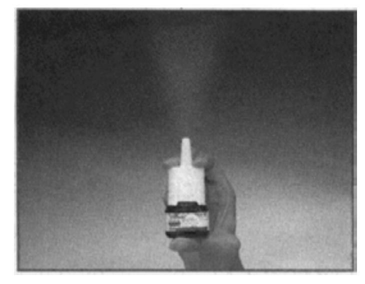
Vous devez préparer le vaporisateur nasal :

- Avant de l’utiliser pour la première fois.
- Si vous ne l’avez pas utilisé depuis quelques jours.
- Si vous venez de le nettoyer selon les directives présentées sous « Entretien de FLONASE® ».

1. Agitez légèrement le flacon, puis soulevez le capuchon protecteur en pressant légèrement la partie nervurée avec le pouce et l’index.



2. Tenez le vaporisateur en plaçant votre index et votre majeur de chaque côté de l’embout nasal et votre pouce sous le flacon, tel qu’illustré.



3. Tenez le vaporisateur de façon à ce qu’il ne pointe pas vers vous, puis appuyez plusieurs fois sur la collerette jusqu’à ce que vous obteniez une fine vaporisation.

Utilisation de FLONASE® :

Suivez les directives ci-dessous. Si vous avez des questions, posez-les à votre médecin ou pharmacien.

Agitez doucement avant chaque usage.

1. Mouchez-vous légèrement.
2. Bouchez une narine tel qu’illustré, puis insérez l’embout nasal dans l’autre narine. Penchez la tête légèrement vers l’avant tout en tenant le vaporisateur bien droit.
3. Inspirez par le nez et DU MÊME COUP appuyez UNE FOIS sur la collerette avec les doigts afin de libérer une vaporisation.



4. Expirez par la bouche. Si une deuxième vaporisation dans cette même narine est nécessaire, répétez les étapes 3 et 4.
5. Répétez les étapes 2, 3 et 4 pour l'autre narine.



Après l'utilisation de FLONASE® :

Essuyez l'embout nasal à l'aide d'un papier mouchoir ou d'un linge propre et remettez le capuchon.



Entretien de FLONASE®

1. Retirez délicatement l'embout nasal et lavez-le à l'eau tiède.
   Enlevez l'excès d'eau et laissez sécher à la chaleur ambiante, sans chauffer.
2. Remettez délicatement l'embout sur le flacon brun et replacez le capuchon protecteur.
3. Si l'embout nasal est obstrué, enlevez-le et laissez-le tremper dans de l'eau tiède. Rincez-le ensuite à l'eau froide, laissez-le sécher puis replacez-le. N'essayez pas de désobstruer l'embout nasal en y introduisant un objet pointu quelconque.

PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Sensation de sécheresse, d'irritation ou de brûlure dans le nez (vous pourriez aussi voir des traces de sang lorsque vous vous mouchez)
- Saignements de nez
- Éternuements, écoulement nasal, congestion
- Sensibilité ou lésion dans le nez ou la bouche
- Maux de tête
- Yeux secs ou irrités, vision trouble
- Altération du goût ou de l'odorat, ou des deux
- Mal de gorge, irritation ou sécheresse de la gorge, enrouement ou toux
- Ralentissement de la cicatrisation des plaies. N'utilisez pas FLONASE® si vous avez une plaie nasale qui n'est pas guérie, si vous avez subi une chirurgie du nez ou une blessure au nez.
- Aggravation des symptômes d'infections telles que les infections tuberculeuses, fongiques, bactériennes ou parasitaires ou l'herpès de l'œil.
- Un ralentissement de la croissance chez les enfants (de 5 à 9 ans) est survenu lors du traitement par FLONASE®. Un ralentissement de la croissance est possible chez l'adolescent (de 12 à 17 ans) lors de l'usage de corticostéroïdes par voie nasale. Le médecin doit surveiller votre croissance à intervalles réguliers si vous faites partie de ces groupes d'âge.

Les résultats des analyses de sang peuvent être anormaux lors du traitement par FLONASE®. Votre médecin décidera quand effectuer les analyses de sang et interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURE À SUIVRE				
Symptôme/effet		**Consultez votre médecin ou votre pharmacien**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale d'urgence**
		Seulement pour les effets secondaires graves	**Dans tous les cas**	
Très rare	**Réactions allergiques :** douleur ou serrement à la poitrine, respiration sifflante, toux ou difficulté à respirer, sensation soudaine de faiblesse ou de tête légère (qui peut mener à un effondrement ou à une perte de conscience), enflure du visage, de la bouche, de la langue, des paupières ou des lèvres s'accompagnant de difficulté à avaler, éruptions cutanées (urticaire) ou rougeur.			✓
Inconnu	**Syndrome de Cushing :** gain pondéral rapide particulièrement autour du corps et du visage; transpiration surabondante; amincissement de la peau, prédisposition aux ecchymoses (bleus) et sécheresse de la peau; faiblesse musculaire et osseuse		✓	
	Diminution de la fonction surrénalienne : fatigue, faiblesse, nausées et vomissements.		✓	
	Ostéonécrose (fines fractures dans un os menant ultérieurement à l'effondrement) : douleur évolutive ou persistante ou amplitude de mouvement limitée d'une articulation ou d'un membre.		✓	
	Cataractes : éblouissement, baisse de vision.		✓	
	Glaucome : pression accrue dans les yeux, douleur aux yeux.			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si FLONASE® *cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants. Ce médicament pourrait leur faire du tort.

Conservez à une température de 4 à 30 °C. N'utilisez pas FLONASE® après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable présumé associé aux produits de santé au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- **En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et**
  - **en l'envoyant par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou**
  - **en l'envoyant par la poste au :**

    Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice de l'adresse : 0701E
    Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des effets indésirables de Canada Vigilance sont disponibles sur le site MedEffet[MC] Canada au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, contactez votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :

http://www.gsk.ca/ ou en communiquant avec le promoteur,
GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
1-800-387-7374

GlaxoSmithKline Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 15 juillet 2013